

**Untersuchung des peripheren weißen Blutbildes
nach intravenöser Injektion von Diazepam**

Josef Kriener

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle

Untersuchung des peripheren weißen Blutbildes
nach intravenöser Injektion von Diazepam

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Josef Kriener

aus Dingolfing

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1976

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Vorwort und Danksagung	1
II.	Einleitung und Inhalt	2
1.	Einleitung	2
2.	Einleitung	3
3.	Einleitung	4
4.	Einleitung	5
5.	Einleitung	6
6.	Einleitung	7
7.	Einleitung	8
8.	Einleitung	9
9.	Einleitung	10
10.	Einleitung	11
11.	Einleitung	12
12.	Einleitung	13
13.	Einleitung	14
14.	Einleitung	15
15.	Einleitung	16
16.	Einleitung	17
17.	Einleitung	18
18.	Einleitung	19
19.	Einleitung	20
20.	Einleitung	21
21.	Einleitung	22
22.	Einleitung	23
23.	Einleitung	24
24.	Einleitung	25
25.	Einleitung	26
26.	Einleitung	27
27.	Einleitung	28
28.	Einleitung	29
29.	Einleitung	30
30.	Einleitung	31
31.	Einleitung	32
32.	Einleitung	33
33.	Einleitung	34
34.	Einleitung	35
35.	Einleitung	36
36.	Einleitung	37
37.	Einleitung	38
38.	Einleitung	39
39.	Einleitung	40
40.	Einleitung	41
41.	Einleitung	42
42.	Einleitung	43
43.	Einleitung	44
44.	Einleitung	45
45.	Einleitung	46
46.	Einleitung	47
47.	Einleitung	48
48.	Einleitung	49
49.	Einleitung	50
50.	Einleitung	51
51.	Einleitung	52
52.	Einleitung	53
53.	Einleitung	54
54.	Einleitung	55
55.	Einleitung	56
56.	Einleitung	57
57.	Einleitung	58
58.	Einleitung	59
59.	Einleitung	60
60.	Einleitung	61
61.	Einleitung	62
62.	Einleitung	63
63.	Einleitung	64
64.	Einleitung	65
65.	Einleitung	66
66.	Einleitung	67
67.	Einleitung	68
68.	Einleitung	69
69.	Einleitung	70
70.	Einleitung	71
71.	Einleitung	72
72.	Einleitung	73
73.	Einleitung	74
74.	Einleitung	75
75.	Einleitung	76
76.	Einleitung	77
77.	Einleitung	78
78.	Einleitung	79
79.	Einleitung	80
80.	Einleitung	81
81.	Einleitung	82
82.	Einleitung	83
83.	Einleitung	84
84.	Einleitung	85
85.	Einleitung	86
86.	Einleitung	87
87.	Einleitung	88
88.	Einleitung	89
89.	Einleitung	90
90.	Einleitung	91
91.	Einleitung	92
92.	Einleitung	93
93.	Einleitung	94
94.	Einleitung	95
95.	Einleitung	96
96.	Einleitung	97
97.	Einleitung	98
98.	Einleitung	99
99.	Einleitung	100

Gewidmet meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Einleitung und Zielsetzung	1
B.	Material und Methodik	3
I.	Material	3
1.	Pharmaka	3
2.	Reagentien	3
II.	Versuchsplan	3
1.	Versuchspersonen	3
2.	Experimentelles Schema	4
3.	Dosierung	6
4.	Zeitplan	8
III.	Durchführung des Versuches	10
IV.	Methode der Auswertung	10
1.	Bestimmung der Anzahl der Gesamtleukozyten	10
2.	Bestimmung des Differential- blutbildes	10
3.	Statistische Auswertung	12
C.	Ergebnisse	14
I.	Gesamtleukozyten	14
II.	Basophile Leukozyten	17
III.	Eosinophile Leukozyten	19
IV.	Polymorphkernige Leukozyten	21
V.	Lymphozyten	24
VI.	Monozyten	27
D.	Diskussion	30
E.	Zusammenfassung	34
F.	Literaturverzeichnis	35
	Lebenslauf	39

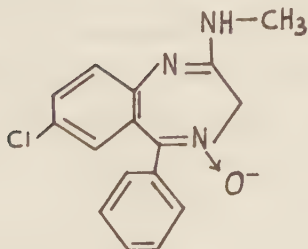
A. Einleitung und Zielsetzung

Das unter dem Namen Valium bekannte Psychopharmakon Diazepam gehört zu einer Reihe von Benzodiazepin-Derivaten, die durch Sternbach und Reeder synthetisiert wurde (1).

Das Präparat, das den sogenannten Tranquilizern zugeordnet wird, gehört zur Wirkstoffgruppe des Librium, dem ersten klinisch verwendeten Benzodiazepin (2).

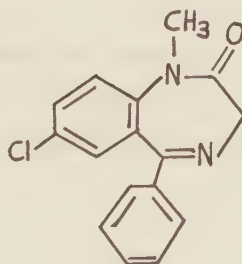
LIBRIUM

Chlordiazepoxid



VALIUM

Diazepam



Diazepam besitzt entspannende, beruhigende, schlaffördernde und muskelrelaxierende Wirkung, und soll am limbischen System (Septum, Hippocampus und Nucleus amygdalae) angreifen.

Wie von Soliman, Amrousi und Khamis (3) beschrieben, ist die Verabreichung von Diazepam bei Hunden von

einer vorübergehenden Leukopenie begleitet.

Gerade über die Reaktionen des peripheren weißen Blutbildes des Menschen nach Applikation von Diazepam finden sich bisher wenig Veröffentlichungen.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, das weiße Blutbild in Hinsicht auf die einzelnen Parameter

- a) Gesamtleukozyten
- b) Basophile Leukozyten
- c) Eosinophile Leukozyten
- d) Polymorphkernige Leukozyten
- e) Lymphozyten
- f) Monozyten

in einem Zeitablauf von vier Stunden nach Injektion von Diazepam zu untersuchen. Von besonderem Interesse erschien hierbei die Frage nach Hinweisen für eine eventuelle Histaminfreisetzung wie sie bei Narkosen mit Thiopentone und Propanidid nachgewiesen wurde (16).

B. Material und Methodik

I. Material

1. Pharmaka

a) Atropinum sulfuricum

Atropin wurde zur Praemedikation verwendet (0,5 mg i.v.)

b) Diazepam (Valium Roche 10 mg i.v.)

c) Physiologische NaCl als Placebo bei Doppelt-Blindversuchsbedingung.

2. Reagenzien

a) Wright's Eosin-Methylenblau-Lösung (Merck) + aqua dest. zur Färbung der Blutaussstriche.

b) Türk's Lösung zur Leukozytenzählung in der Neubauer-Kammer.

II. Versuchsplan

1. Versuchspersonen

Für den Versuch wurden zwölf anamnestisch gesunde, männliche Probanden im Alter von 21-31 Jahren ausgewählt.

Bei der vorausgehenden Untersuchung wurden Abnormitäten in Hinsicht auf

Herz- und Kreislaufsystem,

Respirationssystem,

ZNS,

Differentialblutbild,

Leberenzymwerte

weitgehend ausgeschlossen, um die Stichprobe der zu testenden Personen möglichst homogen zu halten.

Personen mit Drogen- oder Alkoholabusus in der Anamnese wurden ausgeschlossen.

Die Probanden, hauptsächlich Studenten, nahmen gegen Entgelt an dem Experiment teil und wurden über die Art des Versuches vorher aufgeklärt.

Die Versuchspersonen mußten mindestens 7 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern sein.

2. Experimentelles Schema

Die Blutproben für unsere Untersuchung wurden im Rahmen von 3 Versuchsreihen gewonnen, denen folgende Medikation zugrunde lagen:

Versuch A: 10 mg Diazepam und Narkose mit 2 mg/kg
Ketamin

Versuch B: 10 mg Diazepam und physiolog. NaCl

Versuch C: Physiolog. NaCl und Narkose mit 2 mg Ketamin

Praemedikation bei allen drei Versuchen war 0,5 mg Atropin i.v. Die Ergebnisse aus Versuch B wurden in dieser Arbeit zur Auswertung herangezogen.

Die Auswirkung der Ketaminnarkose auf das weiße Blutbild wurde in einer weiteren Arbeit (3) beschrieben.

Das Experiment war als Doppel-Blind-Versuch angelegt. Folgende Maßnahmen sicherten diese Bedingung:

a) Untersucher und Probanden waren nicht über die Reihen-

folge der Medikation informiert.

b) Es wurden stets gleiche Volumina mit gleicher Injektionszeit injiziert.

c) Die Injektionslösungen wurden von einer ärztlichen Hilfsperson nach dem untenstehenden Medikations-Code vorbereitet und von einem Arzt, ohne Kenntnis der jeweiligen Medikation injiziert. Aufnahme, Auswertung und Interpretation der Meßwerte und Beobachtungen erfolgte durch Personen, die mit den beiden obengenannten ärztlichen Hilfspersonen nicht in Verbindung standen.

Tabelle 1: Zuordnungscode

VERSUCH	1	2	3
VP Nr.			
1	B	A	C
2	A	C	B
3	C	A	B
4	A	B	C
5	C	B	A
6	B	C	A
7	A	B	C
8	A	C	B
9	C	A	B
10	B	C	A
11	C	B	A
12	B	A	C

3. Dosierung

Atropin	0,5 mg	i.v.
Diazepam	10,0 mg	i.v. Injektionszeit 10 sec.
Ketamin	2,0 mg/kg	i.v. Injektionszeit 2 min.

In den Versuchen B und C wurden die NaCl-Lösungen mit gleicher Geschwindigkeit injiziert, wie die entsprechenden Diazepam- und Ketaminlösungen in Versuch A.

III. Durchführung des Versuches

Der Versuch wurde in einem ruhigen, abgedunkelten Raum durchgeführt. Der Proband unterzog sich vor Versuchsbeginn einem kurzen schriftlichen psychologischen Test und wurde dann auf dem Untersuchungsbett bequem gelagert. Während der Versuchszeit wurden EKG, EEG, Blutdruck (nach Riva Rocci) und Puls laufend kontrolliert (siehe auch Abb. 2 und Zeitplan). In die rechte und linke Armbeuge (vena mediana cubiti) wurde je eine Braunüle gelegt, wobei die rechte der Blutprobenentnahme, die linke der Injektion der Medikamente diente.

Nach Abnahme von Ruhe-EKG, -EEG und Okulogramm über 10 min. wurde Blut für die Leerwerte entnommen (Zeit 0-25 min.) siehe Zeitplan.

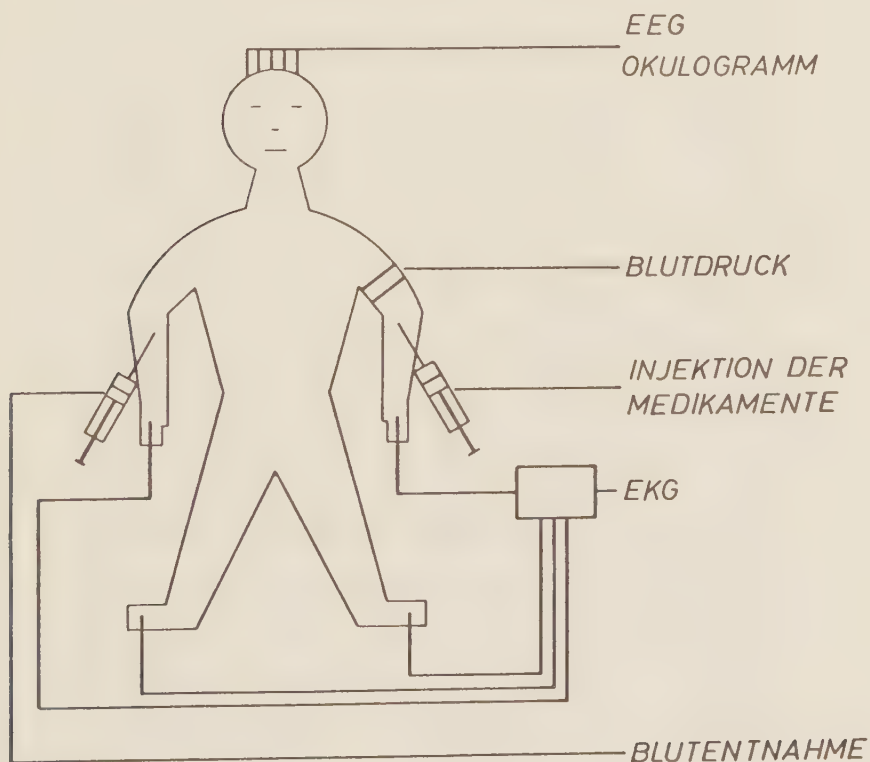
Zum Zeitpunkt 0-15 min. wurde bei jedem Versuch 0,5 mg Atropin als Praemedikation gegeben.

Nach weiteren 15 min., also zu Zeitpunkt 0, wurde in Ver-

such B Diazepam injiziert.

Die weiteren Injektionen und Messungen sind dem Zeitplan zu entnehmen.

Unmittelbar nach den Blutentnahmen erfolgte die Zählung der Gesamtleukozyten und die Färbung der Blutausstriche.



4. ZEITPLAN

[illegible]

Jeder Versuch dauerte einschließlich der Voruntersuchungen und psychologischen Tests etwa 5 Stunden und fand immer zur selben Tageszeit im Zeitraum von 8-13 Uhr statt. Die Versuchsreihe wurde in der Zeit vom 21.1.72 bis 22.3.72 durchgeführt. Versuchsperson Nr. 4 schied dabei zweimal nach der ersten Testbehandlung aus, (Ablehnung weiterer Teilnahme) und wurde durch eine neue Person ersetzt.

Bei Versuch Nr. 11 fand man nach Auswertung der Daten, daß statt der dem Code entsprechenden Medikationsreihenfolge CBA die Folge CBC appliziert wurde.

Der Versuch wurde vom 19.12.1972 bis 25.1.1973 mit einer neuen Person wiederholt, wobei der Mindestabstand von 2 Wochen eingehalten wurde.

Die Daten der ausgefallenen Personen wurden nicht mitausgewertet, um das Konzept des Versuches nicht zu stören. Weitere Zwischenfälle, die die Ergebnisse der Versuchsreihe B stören konnten, ergaben sich nicht.

Die Einhaltung des Zeitschemas war durch einen separaten Dokumentationsbogen mit 7 Zeit-Items überprüft worden. Das Schema war in fast allen Fällen exakt eingehalten worden.

IV. Methode der Auswertung

1. Bestimmung der Anzahl der Gesamtleukozyten

Als Reagens zur Gesamtleukozytenbestimmung wurde Türk'sche Lösung (Merck) verwendet, die sich folgendermaßen zusammensetzt:

Essigsäure 96%	1 ml
Gentianaviolettlösung, wässr. 1%	1 ml
aqua dest.	100 ml

Die Essigsäure in Türk'scher Lösung dient zur Zerstörung der Erythrozyten. Die Leukozytenkerne werden mit Gentianaviolett angefärbt (5).

Die Auszählung der Gesamtleukozyten erfolgte in einer Neubauer-Kammer.

Die erhaltenen Gesamtleukozytenwerte wurden zu den jeweiligen Differentialblutbildwerten in Beziehung gesetzt.

2. Bestimmung des Differentialblutbildes

Aus demselben venösen Blut des Probanden und zu den gleichen Zeitpunkten wie zur Ermittlung der Gesamtleukozytenzahl wurden jeweils 2 Blutausstriche angefertigt, die anschließend nach dem Wright'schen Schnellfärbeverfahren behandelt wurden.

Mit Wright's Eosin-Methylenblau-Lösung (Merck) färben sich die Zellbestandteile nach folgendem Prinzip: Kernsubstanzen färben sich mit basisch reagierenden

Reagentien (Methylenblau), Hämoglobin und Bindegewebe mit sauren Farbstoffen (Eosin), intraplasmatische Granula reagieren teil basophil, teils eosinophil (5,6). Technisch wurde diese Färbung folgendermaßen ausgeführt:

a) Fixieren:

Äthanol etwa 1 min. lang auf den luftgetrockneten Ausstrich einwirken lassen, Äthanol abgießen und an der Luft trocknen lassen.

b) Färben:

1 ml Wright'sche Lösung 1 min. lang einwirken lassen, darauf mit aqua dest. unterschichten und so 3 min. färben. Anschließend Färbelösung abgießen und Ausstrich mit aqua dest. abspülen und lufttrocknen.

Bei der Blutbilddifferenzierung wurden pro Ausstrich jeweils 500 Zellen ausdifferenziert, so daß pro Zeitpunkt insgesamt 1000 Zellen ausgezählt wurden. Damit wurde gewährleistet, daß die im weißen Blutbild zahlenmäßig schwächer vertretenen basophilen und eosinophilen Zellen exakter erfaßt wurden. Bei der Auszählung unter dem Mikroskop, bei einer Gesamtvergrößerung von 800 und Ölimmersion, wurde die Vierfeld-Mäander-Methode nach Schilling angewandt (7).

Die bei dieser Ausdifferenzierung erhaltenen Promille-Werte wurden auf die, den einzelnen Zeitpunkten entsprechenden Gesamtleukozytenzahlen bezogen, so daß man einen errechneten, absoluten Zellwert (Anzahl/mm^3) erhielt,

der einen genauen Aufschluß über die Veränderungen der Blutbildparameter im Verlaufe des Versuches gibt.

Innerhalb der Versuchsreihe B fehlte die Blutentnahme zum Zeitpunkt 0+6 min. bei Versuchsperson Nr. 1, so daß in diesem Falle ein geschätzter Mittelwert eingesetzt wurde.

3. Statistische Auswertung

Der Auswertung wurden die Mittelwerte, der zu den einzelnen Zeitpunkten genommenen Stichproben und die, nach untenstehender Formel errechnete, mittlere Abweichung (=Standardabweichung oder Streuung), zugrunde gelegt.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$$

Diese Werte sind auch aus den Tabellen und Kurven zu ersehen.

Für die statistische Beurteilung wurde der Student-t-Test herangezogen, da für unseren Versuch angenommen werden konnte, daß der zu erwartende Unterschied zwischen den Mittelwerten nur durch den Einfluß eines einzigen Faktors hervorgerufen wurde.

In unserem speziellen Falle kam der t-Test für die

Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben zur Anwendung, da der Umfang der jeweils zu vergleichenden Stichproben gleich ist und die Meßwerte einander paarweise zugeordnet sind.

Wegen der verhältnismäßig kleinen Anzahl der Versuchspersonen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zugelassen. Werte mit $p \leq 0,05$ können also als signifikant betrachtet werden.

Für die Testgröße T gilt folgende Formel:

$$T = \frac{\bar{d}}{s_d} \sqrt{N - 1}$$

wobei $\bar{d}$ die Differenz der Mittelwerte der beiden gegenüberstehenden Meßreihen und s_d die Standardabweichung der Differenz dieser Reihen ist (8).

C. Ergebnisse

I. Gesamtleukozyten

Tab. 2: Anzahl der Gesamtleukozyten / mm^3 (Mittelwerte)
 $\pm s$ (=Standardabweichung)

min	Mittelwert	$\pm s$
LW	4825	1302
3	4658	659
6	3954	1302
11	4333	874
14	4395	899
18	4583	1230
28	4325	1039
38	4504	914
68	4812	895
128	4929	1254
248	4850	965

GES. LEUKOZYTEN/mm³

3000

4000

5000

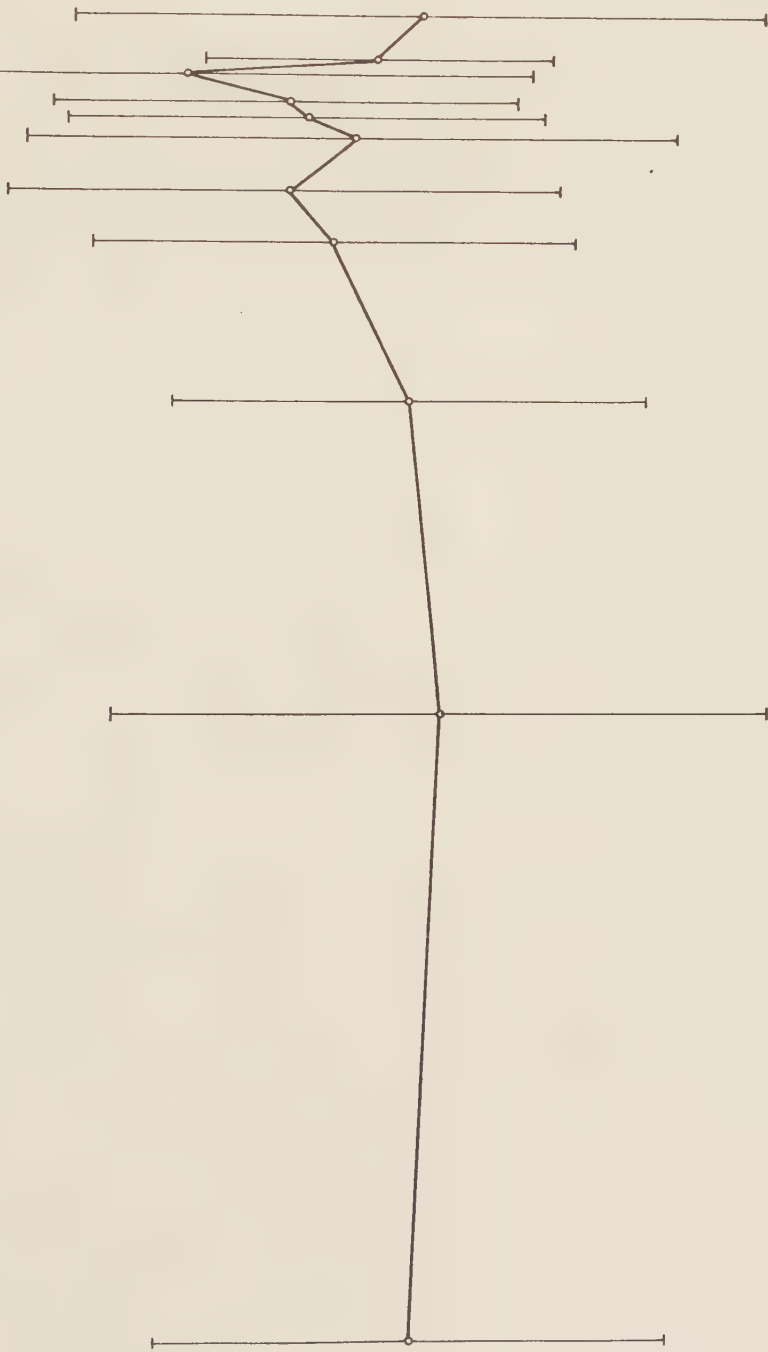
6000

LW 0
6
11
18
28
38

68

128

248



Signifikanzberechnung: Gesamtleukozyten

min.	Signifikanz
0/3	keine Sig.
0/6	$p < 0,05$
3/6	$p < 0,05$
6/18	$p < 0,1$
6/68	$p < 0,05$
6/128	$p < 0,02$
6/248	$p < 0,01$
28/68	$p < 0,05$
28/248	$p < 0,025$
14/248	$p < 0,02$

Bei den Gesamtleukozyten zeigt sich bis zur 6. Minute nach Applikation von Diazepam ein Abfall auf 81,9% des Leerwertes, der sich als signifikant erweist. Am stärksten ist das ebenfalls signifikante Absinken der Gesamtleukozytenzahl von der 3. zur 6. Minute um 14,7%.

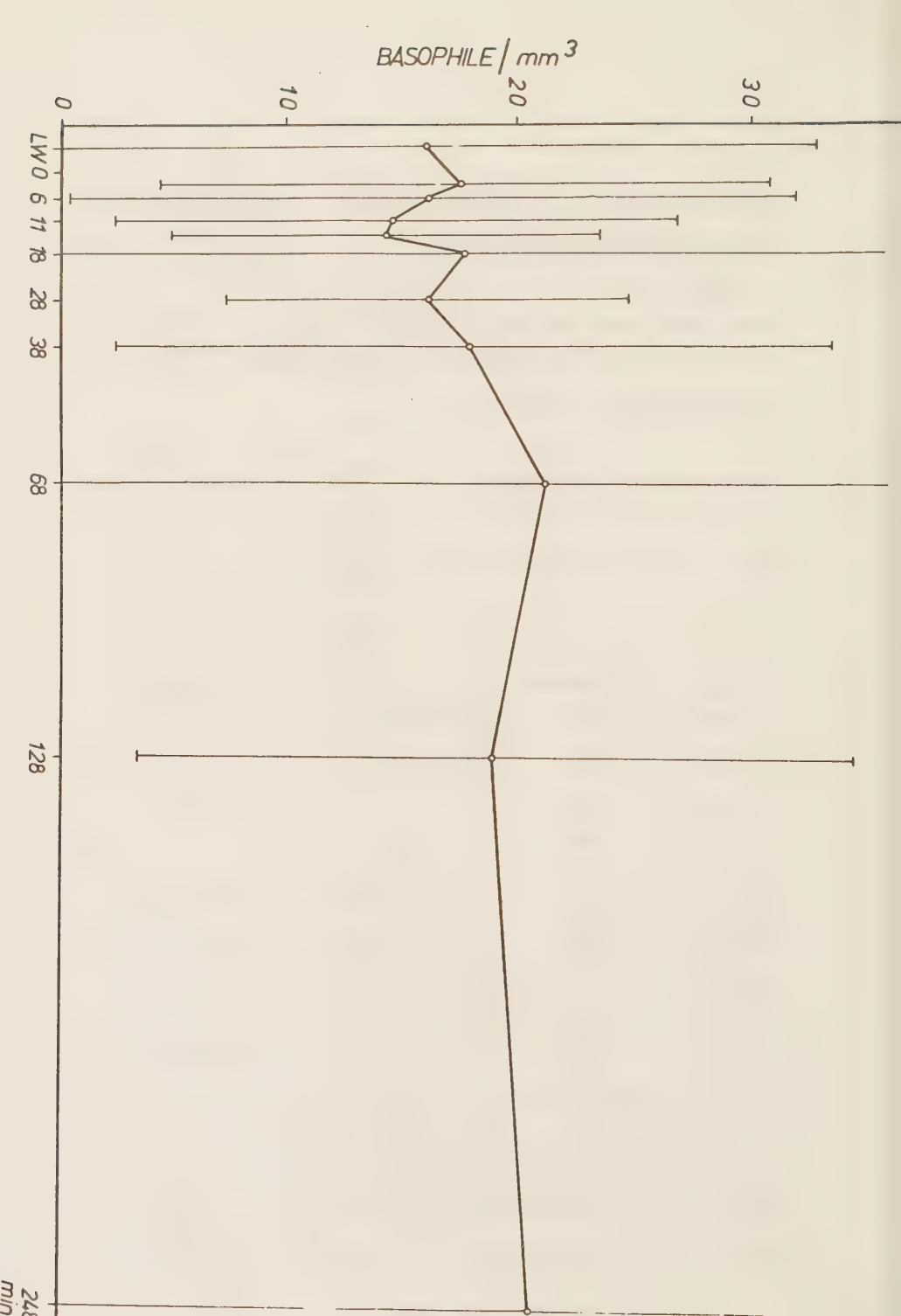
Nach der 6. Minute steigt die Leukozytenzahl wieder an bis zur 18. Minute, allerdings nur mit annähernder Signifikanz. Zwischen den einzelnen kürzeren Meßdistanzen läßt sich an der Bewegung der Gesamtleukozytenzahl keine Signifikanz nachweisen. Nimmt man größere Zeitintervalle

heraus, so läßt sich zeigen, daß nach dem kleineren Abfall der Mittelwerte von der 18. bis zur 28. Minute die Leukozytenzahl bis zur 248. Minute signifikant ansteigt. Noch deutlicher zeigen die Signifikanzwerte der Meßstrecken 6/68, 6/128 und 6/248 den Anstieg über 4 Stunden auf annähernd den Ausgangswert.

II. Basophile Leukozyten

Tab. 3: Anzahl der Basophilen / $\text{mm}^3 \pm s$

min.	Mittelwert	$\pm s$
LW	16,1	16,6
3	17,6	13,1
6	16,2	15,7
11	14,7	12,2
14	14,3	9,3
18	17,8	19,1
28	16,2	8,7
38	18,1	15,5
68	21,3	28,5
128	19,1	15,5
248	20,8	21,6



Signifikanzberechnung: Basophile Leukozyten

Bei der statistischen Auswertung der Bewegung des basophilen Leukozytenzahlen im Laufe des Versuches konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden. Die ungewöhnlich hohe Streuung (=Standardabweichung) wie sie aus Tab. 3 und der Kurve zu ersehen ist, läßt dieses Ergebnis erwarten.

III. Eosinophile Leukozyten

Tab. 4: Anzahl der Eosinophilen / $\text{mm}^3 \pm s$

min.	Mittelwert	$\pm s$
LW	110,4	28,0
3	132,9	18,1
6	101,4	44,9
11	106,6	39,8
14	105,8	42,5
18	128,6	54,1
28	121,3	38,0
38	122,5	35,8
68	124,1	47,5
128	123,0	30,9
248	98,2	27,5

EOSINOPHILE /mm³

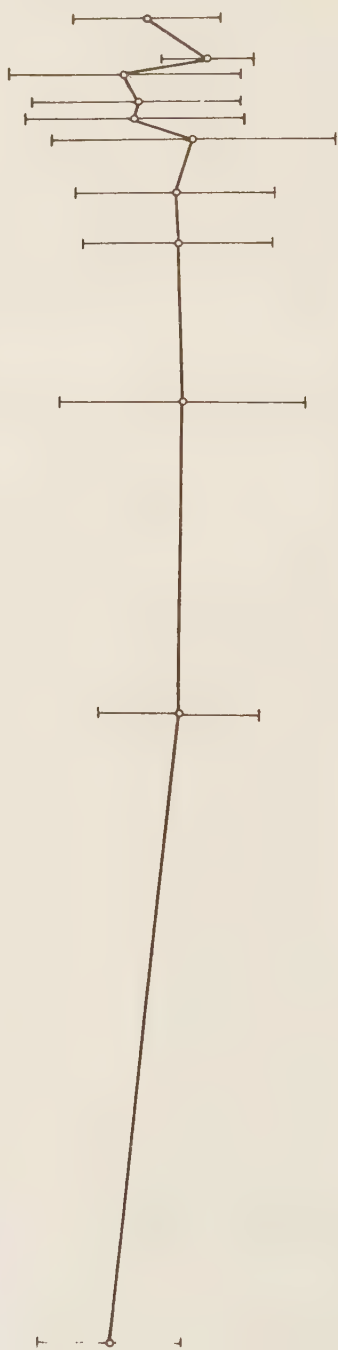
100

200

0

LW 0 6 11 18 28 38 68 128 248

min



Signifikanzberechnung: Eosinophile Leukozyten

min.	Signifikanz
0/3	$p < 0,05$
3/6	$p < 0,025$
6/11	keine Sig.
6/18	$p < 0,025$
11/14	keine Sig.
3/11	$p < 0,025$
3/14	$p < 0,025$
14/18	$p < 0,025$
128/248	$p < 0,001$
18/248	$p < 0,05$

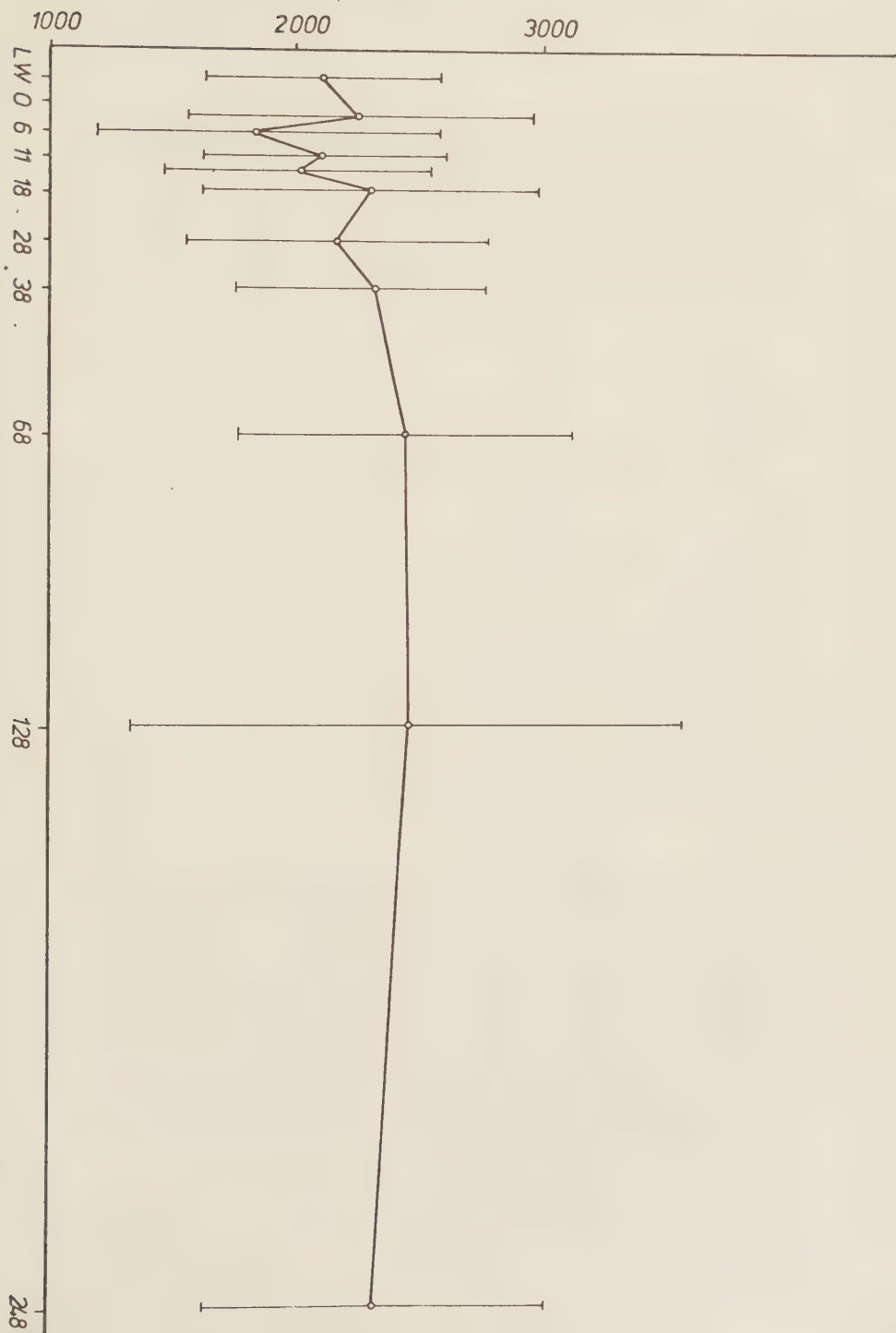
Die Anzahl der eosinophilen Leukozyten steigt vom Leerwert bis zur 3. Minute signifikant an um etwa 20%. Darauf folgt in den nächsten 3 Minuten ein hochsignifikanter Abfall auf 92% des Ausgangswertes. Der steile, über den Leerwert hinausschießende Anstieg der eosinophilen Leukozyten von der 14. bis zur 18. Minute erweist sich ebenfalls als signifikant. Anschließend fällt das allmähliche Absinken der Eosinophilenzahl über mehrere Meßpunkte bis zur 248. Minute auf. Es findet sich also am letzten Meßpunkt eine leichte Eosinopenie von 89% des Leerwertes, welche sich als signifikant erweist.

IV. Polymorphkernige Leukozyten

Tab. 5: Anzahl der Polysegmentierten / $\text{mm}^3 \pm s$

min.	Mittelwert	$\pm s$
LW	2101,5	478,2
3	2251,1	705,5
6	1831,7	653,8
11	2102,2	492,2
14	1992,7	542,5
18	2292,6	683,4
28	2157,9	617,9
38	2256,9	518,0
68	2444,8	682,4
128	2456,6	1124,8
248	2334,2	699,7

POLYSEGMENTIERTE /mm³



Signifikanzberechnung: Polymorphkernige Leukozyten

min.	Signifikanz
0/3	keine Sig.
3/6	$p < 0,02$
6/11	$p < 0,05$
6/18	$p < 0,025$
11/14	keine Sig.
14/18	$p < 0,025$
18/28	keine Sig.
18/68	$p < 0,005$
6/68	$p < 0,015$
6/128	$p < 0,02$
6/248	$p < 0,01$

Bei den polymorphkernigen oder polysegmentierten Leukozyten zeigt sich bis zur 3. Minute nach Injektion von Diazepam ein leichter Anstieg, der sich aber nicht als signifikant erweist. Von der 3. zur 6. Minute fällt die Zellzahl signifikant auf 87% des Leerwertes ab. Der unmittelbar darauffolgende Anstieg zur 11. Minute ist ebenfalls signifikant. Bei den kleineren Schwankungen in der Kurve, so der kleine Abfall von der 11. zur 14. Minute und von der 18. bis zur 28. Minute, läßt sich keine Signifikanz beweisen. Nimmt man jedoch größere Meßstrecken

heraus, so zeigt sich nach dem starken Abfall bis zur 6. Minute ein überschießender Anstieg, der seinen Gipfel beim Zeitpunkt 0 + 128 min. 17% über dem Leerwert hat. Bis zum letzten Meßpunkt sinkt die Zellzahl wieder bis auf 11% über dem Ausgangswert zurück.

V. Lymphozyten

Tab. 6: Anzahl der Lymphozyten / $\text{mm}^3 \pm s$

min.	Mittelwert	$\pm s$
LW	2393,6	952,4
3	2179,2	497,5
6	1831,2	845,6
11	1985,9	678,6
14	2124,1	804,2
18	1937,6	689,7
28	1835,5	646,5
38	1901,6	709,4
68	2006,4	549,6
128	2099,1	559,3
248	2179,7	569,1

LYMPHOZYTEN / mm^3

1000

2000

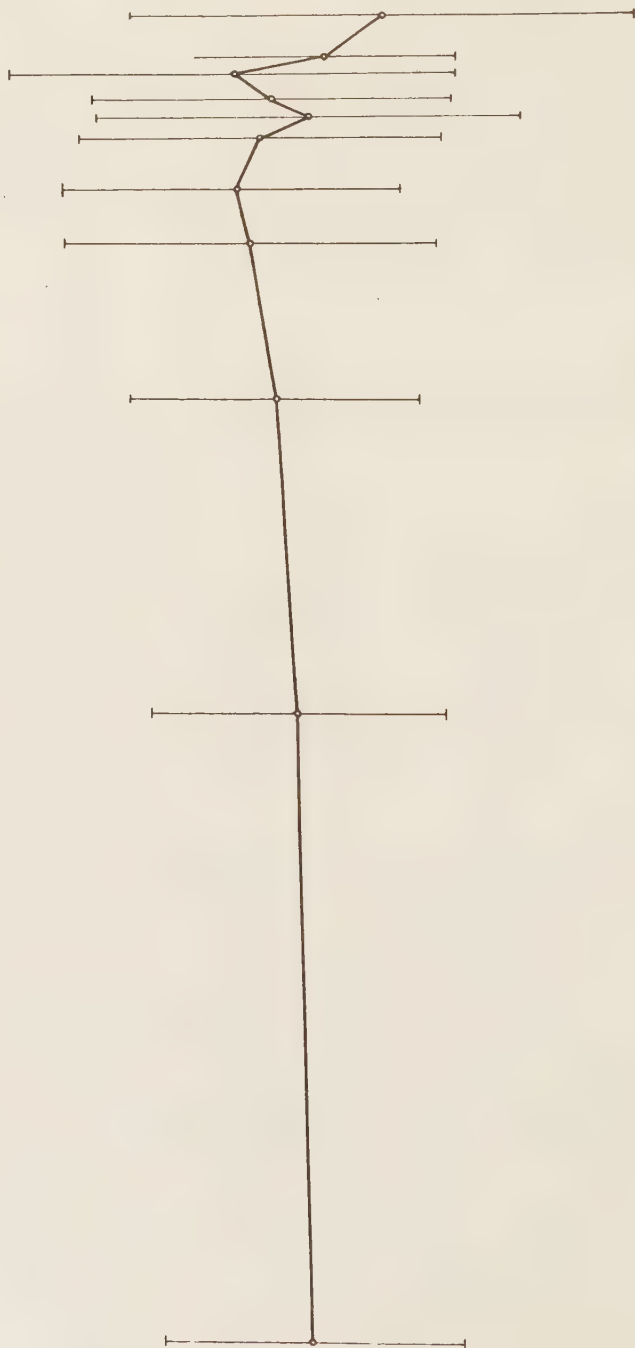
3000

LW 0
6
11
18
28
38

68

128

248
min



Signifikanzberechnung: Lymphozyten

min.	Signifikanz
0/3	keine Sig.
0/6	$p < 0,005$
6/11	keine Sig.
6/14	keine Sig.
14/18	keine Sig.
28/248	$p < 0,01$

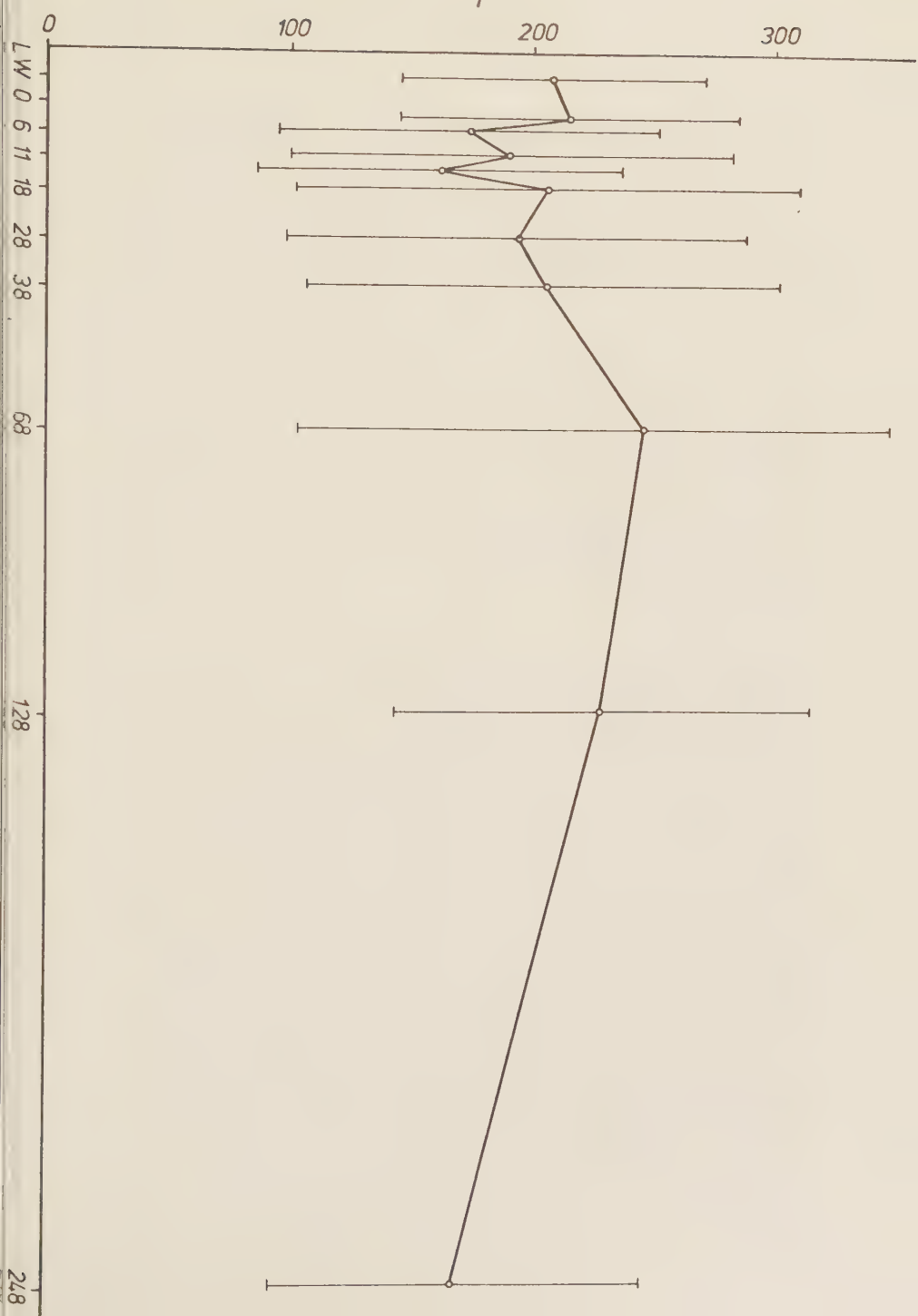
Bei den Lymphozyten zeigt sich ein starker Abfall bis zur 6. Minute, der sich als signifikant erweist. Die weiteren Bewegungen in der Mittelwertskurve der Lymphozyten stellen sich als nicht signifikant dar. Der allmähliche Wiederanstieg der Werte von dem Tiefstpunkt zur 28. Minute (24% unter dem Leerwert) bis zur 248. minute läßt sich als signifikant nachweisen. Es zeigt sich hier eine Tendenz der Rückkehr zum Leerwert, der aber im Verlauf der vierstündigen Meßzeit nur zu 90% wieder erreicht wird.

VI. Monozyten

Tab. 7: Anzahl der Monozyten / $\text{mm}^3 \pm s$

min.	Mittelwert	$\pm s$
LW	208,0	63,7
3	215,1	70,8
6	173,7	78,5
11	191,3	90,7
14	162,1	75,5
18	206,6	104,3
28	193,8	95,5
38	205,0	98,1
68	246,6	142,6
128	230,9	86,6
248	171,2	76,7

MONOZYTEN/mm³



Signifikanzberechnung: Monozyten

min.	Signifikanz
0/3	keine Sig.
3/6	keine Sig.
6/11	keine Sig.
11/14	keine Sig.
3/14	$p < 0,025$
14/18	$p < 0,025$
128/248	$p < 0,01$

Die Monozytenmittelwerte steigen zunächst bis zur 3. Minute ohne Signifikanz an. Die weiteren Schritte von der 3. zur 6. und von der 6. zur 11. Minute zeigen ebenfalls keine Signifikanz. Läßt man aber die Zacke in der Kurve zwischen der 6. und 14. Minute außer Betracht, so läßt sich doch ein hochsignifikanter Zellabfall von der 3. zur 14. Minute nachweisen, der gefolgt ist von einem ebenso signifikanten Anstieg bis zur 18. Minute. Von den aus der Kurve ersichtlichen weiteren Bewegungen erweist sich nur noch der starke Abfall von der 128. Minute zur 248. Minute als signifikant. Die Mittelwertskurve endet 18% unter dem Ausgangswert.

D. Diskussion

In unserer Versuchsreihe wurde, wie bereits beschrieben, Atropin zur Praemedikation verwendet. Eine Beeinflussung des Blutbildes durch Atropin kann nach Hoff (10) ausgeschlossen werden.

Die Untersuchung des Blutes ist einer der wichtigsten Bestandteile jeder medizinischen Diagnostik, da seine Beschaffenheit nicht nur Rückschlüsse auf Erkrankungen des Blutes selbst und der mit der Blutbildung in Zusammenhang stehenden Organe zuläßt, sondern auch auf viele andere Krankheiten und Funktionsstörungen des Körpers hinweist.

So führt nach Hoff (10) jeder Reiz zu einer Beeinflussung des gesamten vegetativen Apparates. Experimentell lassen sich durch verschiedene Stoffe Veränderungen des weißen Blutbildes hervorrufen.

Die Auswertung unserer Meßergebnisse zeigt, daß sich innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion von Diazepam und hier insbesondere von der 1. bis zur 6. Minute größere Schwankungen im peripheren weißen Blutbild vollziehen, die jedoch alle dazu tendieren, im weiteren Verlauf des Versuches wieder in die Nähe des Ausgangswertes zurückzukehren.

Bei der Beurteilung der Gesamtleukozytenzahl haben nur grobe Abweichungen klinische Aussagekraft, da schon unter physiologischen Bedingungen, wie Schlaf, Hunger und verschiedene Mahlzeiten, bei ein und derselben Person größere Schwankungen auftreten (9).

Das Differentialblutbild ist in seinen reaktiven Veränderungen konstanter und damit zur Beurteilung von Vorgängen im Körper aufschlußreicher (7).

Nach Beer (11) werden die Zusammensetzung des weißen Blutbildes und die Leukopoese im Knochenmark in übergeordneter Weise von speziellen Kerngebieten im vegetativen Nervensystem gesteuert. Die unmittelbare Beeinflussung der Blutzellenbildung und Zusammensetzung erfolgt auf zwei Wegen, nämlich über direkte Nervenverbindungen zum Knochenmark bzw. über die Gefäßinnervation und andererseits über einen nervös-humoralen Mechanismus.

In unserer Mittelwertskurve der Gesamtleukozyten zeigt sich in den ersten 6 Minuten ein signifikanter Abfall auf 81,9 %, der aber nach 4 Stunden den Ausgangswert wieder erreicht. Bei anaphylaktischen Reaktionen (12,13), nach Injektionen von Histamin (14), sowie nach Gabe verschiedener hochmolekularer Stoffe (15) werden ähnliche Leukopenien beobachtet.

Doenicke und Lorenz (16,17) fanden nach i.v. Narkosen mit Propanidid und Thiopental Histaminfreisetzungen im menschlichen Blut. Blutbildveränderungen, insbesondere der basophilen und eosinophilen Leukozyten, sind unter Berücksichtigung der Gesamtleukozytenzahl als Hinweis für eine Histaminliberation anzusehen (16,17). Eine dieser Arbeit vorausgegangene Untersuchung mit Thiopental (18) zeigt eine Abhängigkeit des Abfalles der Basophilenzahl von der Dosis und Injektionsgeschwindigkeit.

Das Verhalten der basophilen Leukozyten in unserem Versuch konnte die Frage einer eventuellen Histaminfreisetzung durch Diazepam nicht klären, da sich die Veränderungen der Basophilenzahlen, die bei einzelnen Probanden auftraten, nicht als signifikant erwiesen.

Als indirekte Hinweise auf eine Histaminfreisetzung gelten Blutdruckerniedrigung, Frequenzsteigerung des Herzens und Steigerung der Magensekretion. Wie eine parallel zur Blutbildauswertung laufende Untersuchung in unserem Versuch (19) und auch andere Autoren bestätigen (20,21), zeigen Herzfrequenz und Blutdruck nach klinischen Dosen von Diazepam nur geringe Veränderungen. Die Magensekretion wird nach Gabe von Diazepam sogar deutlich vermindert wie von Birnbaum 1971 nachgewiesen wurde (22).

Nach Schilling (7) ist eine Zunahme der Zahl der eosinophilen Leukozyten immer ein Allergiezeichen, ein Abfall der Eosinophilen kann Ausdruck einer gehäuften Corticoidausschüttung sein (23,24).

In unserer Mittelwertskurve fällt nach einer anfänglich kurz ansteigenden Reaktion besonders eine sich langsam entwickelnde Eosinopenie am Ende der Meßzeit auf. Ob hier ein Zusammenhang mit einer Corticoidausschüttung besteht, könnte nur eine einherlaufende Bestimmung des Corticoidspiegels beweisen. Es bestehen nach Gross (23) ebenso die Möglichkeiten einer Abwanderung der eosinophilen Leukozyten ins Gewebe oder einer Hemmung im Knochenmark. Ähnlich beschreiben Drischel und König (9)

die Reizantwort des weißen Blutbildes als 3-phasigen Ablauf, wobei zunächst eine Verteilungsänderung im Gefäßsystem eintritt. Im dritten Schritt erfolgt dann wieder die Rückkehr zur Norm.

Neben einem Eosinophilensturz nach ACTH (26) und der Eosinopenie nach vermehrter Corticoidausschüttung oder -zufuhr wurden in diesem Zusammenhang auch Verminderung der Lymphozyten und Monozyten sowie eine damit einhergehende Neutrophelie beschrieben (24,25). In unseren Versuchsergebnissen zeigt sich nach 4 Stunden eine deutliche Vermehrung der polymorphkernigen Leukozyten und auch bei den Lymphozyten und Monozyten läßt sich eine gewisse Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen finden.

E. Zusammenfassung

An freiwilligen Versuchspersonen wurde in einem Doppel-Blindversuch die Wirkung von Diazepam auf das periphere weiße Blutbild untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Student-t-Test unter Zugrundelegung von Mittelwertskurven.

Die zu Beginn gestellte Vermutung einer eventuellen Histaminfreisetzung konnte nicht bestätigt werden, da sich die Veränderungen der basophilen Leukozyten als nicht signifikant erwiesen. Auch in den anderen Untersuchungen fanden sich keine Andeutungen auf eine Histaminliberation.

Die Blutbildparameter Lymphozyten, Monozyten, neutrophile Leukozyten und insbesondere die eosinophilen Leukozyten erbrachten Hinweise auf einen glukocorticoidartigen Einfluß auf das hämopoetische System. Zum Nachweis einer tatsächlichen Corticoidausschüttung und einem möglichen Zusammenhang mit der Injektion von Diazepam wären jedoch spezielle Versuche und Analysen erforderlich.

F. Literaturverzeichnis

- (1) Sternbach, L., Reeder, E.: Diazepam a new psychotropic agent. J. Organ. Chem. 26, 4936-4941 (1961)
- (2) Randall, L.O., Schallek, W., Scheckel, C., Banzinger, R., Boris, A., Moe, R.A., Bagdou, R.E., Schwartz, M.A., Zbinden, G.: Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen Pschopharmakon der Benzodiazepinreihe. Schweiz. med. Wschr. 22 (1963) 794-797
- (3) Soliman, M.K., Amrousi, S., Khamis, M.Y.: The Influence of Tranquillizers and Barbiturate Anaesthesia on the Blood Picture and Elektrolytes of Dogs. Vet. Record 77, 43: 1256-59 (1965)
- (4) Höhle, A.: Untersuchung des Blutbildes bei Ketaminnarkose mit und ohne Diazepam Praemedikation. Dissertationsarbeit München 1973
- (5) Labormethoden des praktischen Arztes. E. Merck A.G. Darmstadt 1968, 17-23
- (6) Müller, F., Seifert, O.: Taschenbuch der medizinisch klinischen Diagnostik. J. F. Bergmann, München, 378-388
- (7) Schilling, V.: Praktische Blutlehre. G. Fischer Stuttgart (1959)
- (8) Weber, E.: Grundriß der Biologischen Statistik. Jena (1964) 408-415
- (9) Drischel, H., König, A.: Über das Verhalten des

- weißen Blutbildes und des Blutzuckers nach intravenösen Glukose-, Insulin-, Adrenalin- und aqua dest.-Injektionen. Z. exp. Med. 128, 1 (1956)
- (10) Hoff, F.: Blut und vegetative Regulation. Erg. Inn. Med. 33, 195 (1928)
- (11) Beer, A.G.: Experimentelle Untersuchung über die Leukozytenregulation. Klin. Wschr. 17, 1395 (1938)
- (12) Webb, R.A.: The Mechanism of Anaphylactic Leukopenia in Dog. J. Path. Bact. 27, 79 (1924)
- (13) Abell, R.G., Schenk, H.P.: Microscoping Observations on the Behaviour of Living Blood Vessels of the Rabbit during the Reaction of Anaphylaxis. J. immun. 34, 195 (1938)
- (14) Biermann, H.R., Kelly, K.H., Petrarkis, N.L., Cordes, F., Foster, M., Lose, E.A.: The Effect of Histamine Administration on the Level of the White Blood Count in the Peripheral Blood. Blood 6, 926 (1951)
- (15) Essex, H.E., Grana, A.: Behaviour of the Leucocytes of the Rabbit during Periods of Transient Leukopenia Variously Induced. Am. J. Physiol. 158, 396 (1949)

- (16) Lorenz, W., Doenicke, A., Meyer, R., Reimann, H.J., Kusche, J., Barth, H., Geesing, H., Hutzel, M., Weissenbacher, B.: Histamine Release in Man by Propanidid and Thiopentone: Pharmacological Effects and Clinical Consequences. Brit. J. Anaesth. 44, 355 (1972)
- (17) Doenicke, A., Lorenz, W.: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v.-Narkosen. Biochemische und klinische Aspekte. Der Anaesthesist 19, 413 (1970)
- (18) Neumeier, A.: Die Wirkung von Thiopental auf das weiße Blutbild. Dissertationsarbeit München 1973
- (19) Roesgen, A.: Dissertationsarbeit München 1974 (in Druck)
- (20) Clarke, R.S.J., Dundee, J.W., Lyons, S.M.: Some Cardiovascular and Respiratory Effects of Four Non Barbiturate Anaesthetic Induction Agents. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 279 R 47 (1974)
- (21) Dechene, J.P., Desrosiers, R.: Diazepam in Pulmonary Surgery. Canad. Anaesth. Soc. J. 16, 162-166 (1969)
- (22) Birnbaum, D.F., Karmeli, F., Tefera, M.: The Effect of Diazepam on Human Gastric Secretion. Gut 12, 616-618 (1971)
- (23) Gross, R.: Einige Gesichtspunkte für die Bewertung einer Eosinophilie oder einer Eosinopenie. Deut. med. Wschr. 82, 507 (1957)

- (24) Gross, R., Siecke, U.: Über die Beziehungen zwischen Blut- und Knochenmarkswirkungen des Adrenocorticotropen Hormons, besonders bei den Eosinophilen. Klin. Wschr. 30, 349 (1950)
- (25) Braunsteiner, H.: Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen. Stuttgart, Thieme Verlag (1959)

LEBENSIAUF

Am 1. September 1945 wurde ich, Josef Kriener, als Sohn des Sparkassenbeamten Josef Kriener und seiner Ehefrau Margarethe Kriener, in Dingolfing geboren.

Von 1951 an besuchte ich die Volksschule Dingolfing und trat 1958 in die Realschule ein. 1959 wechselte ich an das Gymnasium Dingolfing über und legte dort 1966 die Reifeprüfung ab.

Nach einem Semester Naturwissenschaften begann ich im Sommersemester 1967 an der Ludwig Maximilian Universität München das Studium der Humanmedizin. Im April 1968 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1970 die ärztliche Vorprüfung ab.

Zu Beginn des Studiums leistete ich mein Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Dingolfing. In der vorlesungsfreien Zeit famulierte ich im Krankenhaus Dingolfing, an der I. Universitäts-Frauenklinik München, am Pathologischen Institut und an der Anaesthesiabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München, wo ich Frühjahr 1972 meine Doktorarbeit begann.

Im Juli 1973 bestand ich in München das Staatsexamen.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an der

I. Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München
Neuperlach, an der Internistischen Abteilung des Kreis-
krankenhauses Dingolfing, an der I. Universitäts Frauen-
klinik München und an der Chirurgischen Klinik Krecke
in München ab, an der ich zur Zeit eine Assistenten-
stelle besetze.

Josef Kriener

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. A. Doenicke herzlich danken für die Überlassung des Themas und für die freundliche Beratung bei der Ausführung meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. F. Holle darf ich für die Übernahme des Koreferates danken.

